

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-227534

(43)Date of publication of application : 02.09.1997

(51)Int.Cl.

C07D261/20  
 A61K 31/42  
 A61K 31/435  
 A61K 31/445  
 A61K 31/535  
 C07D498/04  
 C07D498/04  
 C07D498/04  
 C12N 9/99  
 //(C07D498/04  
 C07D261:10  
 C07D333:04 )  
 (C07D498/04  
 C07D261:10  
 C07D307:34 )

(21)Application number : 08-039818

(22)Date of filing : 27.02.1996

(71)Applicant : SANKYO CO LTD

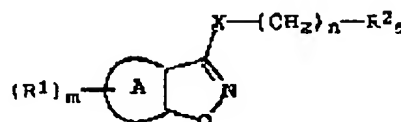
(72)Inventor : KOJIMA KOICHI  
 SAKAI JUNICHI  
 SAFUKU NAOZUMI  
 KOYAMA KAZUO  
 KOZUKA MASAO  
 YOSHIMI KENJI  
 KANEKO ISAO  
 AIZAWA YUICHI

## (54) MONOAMINEOXIDASE INHIBITOR

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a therapeutic medicine or preventing medicine for nerve diseases such as Parkinson's disease, containing a specific isoxazole derivative as an active ingredient, having excellent monoamine oxidase inhibiting action and weak toxicity.

SOLUTION: This isoxazole derivative is represented by formula I [R1 is H, a halogen, an alkyl, an alkoxy, OH, an alkylthio, amino, etc.; R2a is amino, a (di)alkylamino or a 5-6 membered heterocyclic ring; (m) is 1-3; (n) is 1-6; ring A is phenyl ring, naphthyl ring or heterocyclic ring cyclicly condensed with isoxazole; X is O or S] or its pharmacologically permissible salt. Especially 3-(2-aminoethoxy)benzoxisoxazole, 3-(2-aminoethoxy)pyrido[3,2-d]isoxazole is preferably used as the compound of formula I. The compound of formula I is obtained by passing through 5 steps from a compound of formula II (R3 is an ester residue).



II

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

22.09.1998

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

3228671

[Date of registration]

07.09.2001

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-227534

(43) 公開日 平成9年(1997)9月2日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 261/20			C 0 7 D 261/20	
A 6 1 K 31/42	A E D		A 6 1 K 31/42	A E D
31/435	A A B		31/435	A A B
31/445	A A K		31/445	A A K
31/535	A A M		31/535	A A M

審査請求 未請求 請求項の数19 O L (全 119 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-39818

(22) 出願日 平成8年(1996)2月27日

(71) 出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

(72) 発明者 小島 孝一

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72) 発明者 酒井 純一

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72) 発明者 佐復 直純

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(74) 代理人 弁理士 大野 彰夫 (外2名)

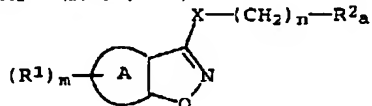
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 モノアミンオキシダーゼ阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】優れたモノアミンオキシダーゼ阻害作用を有し、パーキンソン病等の神経疾患に対する治療薬又は予防薬を提供する。

【解決手段】一般式 (I I)



(I I)

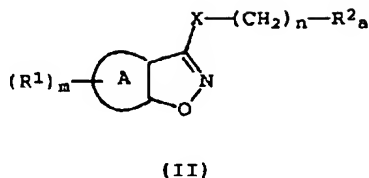
ゾール誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分とするモノアミンオキシダーゼ阻害剤。

【R<sup>1</sup> : H、ハロゲン、置換可アルキル、置換可アルコキシ、OH、アルキルチオ、置換可アミノ、アルカノイル、アルカノイルアミノ、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシ、(アルキルチオ)チオカルボニル、置換可カルバモイル、ニトロ又はシアノ基 ; R<sup>2a</sup> : アミノ基、モノ (あるいはジ) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルアミノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基等 ; m : 1-3 ; n : 1-6 ; 環A : フェニル環、ナフチル環又は芳香族複素環 ; X : 酸素又は硫黄原子】を有するイソキサ

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】一般式

## 【化 1】



【式中、 $R^1$  は、水素原子；ハロゲン原子； $C_1 - C_6$  アルキル基；ハロゲン若しくは $C_1 - C_4$  アルコキシで置換された $C_1 - C_4$  アルキル基； $C_1 - C_6$  アルコキシ基；ハロゲン $C_1 - C_6$  アルコキシ基；水酸基； $C_1 - C_6$  アルキルチオ基；アミノ基；モノ $C_1 - C_6$  アルキルアミノ基；ジ $C_1 - C_6$  アルキルアミノ基； $C_1 - C_6$  アルカノイル基； $C_1 - C_6$  アルカノイルアミノ基； $C_1 - C_6$  アルカノイルオキシ基； $C_1 - C_6$  アルコキシカルボニル基；カルボキシ基；( $C_1 - C_6$  アルキルチオ)チオカルボニル基；カルバモイル基；モノ $C_1 - C_6$  アルキルカルバモイル基；ジ $C_1 - C_6$  アルキルカルバモイル基；ニトロ基；又はシアノ基を示し、 $R^{2a}$ はアミノ基；モノ $C_1 - C_4$  アルキルアミノ基；ジ $C_1 - C_4$  アルキルアミノ基；又は 1 個の窒素原子を含み、更に 1 個の窒素又は酸素原子を含んでもよい 5 員乃至 6 員の複素環基（但し、該基は窒素原子上で結合する。）を示し、

$m$  は 1 乃至 3 の整数を示し、

$n$  は 1 乃至 6 の整数を示し、

環 A はイソキサゾールと縮環したフェニル環又はイソキサゾールと縮環したナフチル環、或はイソキサゾールと縮環した、酸素、窒素及び硫黄原子からなるヘテロ原子群から選択される 1 乃至 2 個のヘテロ原子を含む 5 員乃至 6 員環の芳香族複素環を示し、

X は酸素原子又は硫黄原子を示す。但し、 $m$  が 2 乃至 3 の整数を示す場合は、 $R^1$  は、同一又は異なった基を示す。】を有するイソキサゾール誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分とするモノアミンオキシダーゼ阻害剤。

【請求項 2】請求項 1 に於て、 $R^1$  が、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 - C_4$  アルキル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、 $C_1 - C_4$  アルコキシ基、フルオロメトキシ基、クロロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、ジクロロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、1-フルオロエトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2-クロロエトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、水酸基、 $C_1 - C_4$  アルキルチオ基、アミノ基、モノ $C_1 - C_4$  アルキルアミノ基、ジ $C_1 - C_4$

アルキルアミノ基、ホルミル基、アセチル基、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、 $C_1 - C_4$  アルカノイルオキシ基、 $C_1 - C_4$  アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、(メチルチオ)チオカルボニル基、(エチルチオ)チオカルボニル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、ニトロ基又はシアノ基であるイソキサゾール誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分とするモノアミンオキシダーゼ阻害剤。

【請求項 3】請求項 1 に於て、 $R^1$  が、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 - C_4$  アルキル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、 $C_1 - C_4$  アルコキシ基、ジフルオロメトキシ基、水酸基、 $C_1 - C_4$  アルキルチオ基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ホルミル基、アセチル基、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、 $C_1 - C_4$  アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、ニトロ基又はシアノ基であるイソキサゾール誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分とするモノアミンオキシダーゼ阻害剤。

【請求項 4】請求項 1 に於て、 $R^1$  が、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、ジフルオロメトキシ基、水酸基、メチルチオ基、エチルチオ基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、ニトロ基又はシアノ基であるイソキサゾール誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分とするモノアミンオキシダーゼ阻害剤。

【請求項 5】請求項 1 に於て、 $R^1$  が、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、メトキシ基、メチルチオ基、ジフルオロメトキシ基、メトキシカルボニル基、ニトロ基又はシアノ基であるイソキサゾール誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分とするモノアミンオキシダーゼ阻害剤。

【請求項 6】請求項 1 乃至 5 より選択される一の請求項に於て、 $R^{2a}$ がアミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ピペリジニル基又はモルホリニル基であるイソキサゾール誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分とするモノアミンオキシダーゼ阻害剤。

【請求項 7】請求項 1 乃至 5 より選択される一の請求項に於て、 $R^{2a}$ がアミノ基、ピペリジニル基又はモルホリニル基であるイソキサゾール誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分とするモノアミンオキシダーゼ阻害剤。

【請求項 8】請求項 1 乃至 5 より選択される一の請求項に於て、 $R^{2a}$ がアミノ基であるイソキサゾール誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分とするモノアミノキシダーゼ阻害剤。

【請求項 9】請求項 1 乃至 8 より選択される一の請求項に於て、 $m$ が 2 であるイソキサゾール誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分とするモノアミノキシダーゼ阻害剤。

【請求項 10】請求項 1 乃至 8 より選択される一の請求項に於て、 $m$ が 1 であるイソキサゾール誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分とするモノアミノキシダーゼ阻害剤。

【請求項 11】請求項 1 乃至 10 より選択される一の請求項に於て、 $n$ が 2 乃至 4 であるイソキサゾール誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分とするモノアミノキシダーゼ阻害剤。

【請求項 12】請求項 1 乃至 10 より選択される一の請求項に於て、 $n$ が 2 であるイソキサゾール誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分とするモノアミノキシダーゼ阻害剤。

【請求項 13】請求項 1 乃至 12 より選択される一の請求項に於て、環 A がフェニル環、ナフチル環、フリル環、チエニル環、ピロリル環、イミダゾリル環、ピラゾリル環、チアゾリル環、イソチアゾリル環、オキサゾリル環、イソキサゾリル環、ピリジル環、ピラジニル環、ピリミジニル環又はピリダジニル環であるイソキサゾール誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分とするモノアミノキシダーゼ阻害剤。

【請求項 14】請求項 1 乃至 12 より選択される一の請求項に於て、環 A がフェニル環、ナフチル環又はピリジル環であるイソキサゾール誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分とするモノアミノキシダーゼ阻害剤。

【請求項 15】請求項 1 乃至 12 より選択される一の請求項に於て、環 A がフェニル環又はピリジル環であるイソキサゾール誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分とするモノアミノキシダーゼ阻害剤。

【請求項 16】請求項 1 乃至 12 より選択される一の請求項に於て、環 A がフェニル環であるイソキサゾール誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分とするモノアミノキシダーゼ阻害剤。

【請求項 17】請求項 1 乃至 16 より選択される一の請求項に於て、 $X$ が酸素原子であるイソキサゾール誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分とするモノアミノキシダーゼ阻害剤。

【請求項 18】有効成分が、  
3- (2-アミノエトキシ) -ベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、  
3- (2-アミノエチルチオ) -ベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3- (2-アミノエトキシ) -フルオロベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3- (2-アミノエチルチオ) -フルオロベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3- (2-アミノエトキシ) -フルオロメチルベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3- (2-アミノエチルチオ) -フルオロメチルベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3- (2-アミノエトキシ) -フルオロメチルチオベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3- (2-アミノエトキシ) -フルオロメトキシカルボニルベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3- (2-アミノエトキシ) -フルオロカルバモイルベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3- (2-アミノエトキシ) -フルオロシアノベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3- (2-アミノエチルチオ) -フルオロシアノベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3- (2-アミノエトキシ) -クロロベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3- (2-アミノエチルチオ) -クロロベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3- (2-アミノエトキシ) -ジクロロベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3- (2-アミノエチルチオ) -ジクロロベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3- (2-アミノエトキシ) -クロロメチルベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3- (2-アミノエチルチオ) -クロロメチルベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3- (2-アミノエトキシ) -クロロカルバモイルベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3- (2-アミノエトキシ) -クロロシアノベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3- (2-アミノエチルチオ) -クロロシアノベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3- (2-アミノエトキシ) -ジクロロメチルベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3- (2-アミノエトキシ) -プロモベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3- (2-アミノエトキシ) -プロモメチルベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3- (2-アミノエトキシ) -メチルベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3- (2-アミノエチルチオ) -メチルベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3- (2-アミノエトキシ) -ジメチルベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3- (2-アミノエトキシ) -メチルメトキシベンゾ

イソキサゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-メチル-メチルチオベン  
 ゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-メチル-メトキシカルボ  
 ニルベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される  
 塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-メチル-カルバモイルベン  
 ゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-メチル-シアノベンゾイ  
 ソキサゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-メトキシベンゾイソキサ  
 ザール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエチルチオ)-メトキシベンゾイソキ  
 サゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-ジフルオロメトキシベン  
 ゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-ヒドロキシベンゾイソキ  
 サゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-アミノベンゾイソキサ  
 ザール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエチルチオ)-アミノベンゾイソキサ  
 ザール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-メチルアミノベンゾイソ  
 キサゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-ジメチルアミノベンゾイ  
 ソキサゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-アセチルオキシベンゾイ  
 ソキサゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-カルボキシベンゾイソキ  
 サゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-メトキシカルボニルベン  
 ゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-トリフルオロメチルベン  
 ゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-カルバモイルベンゾイソ  
 キサゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-ニトロベンゾイソキサ  
 ザール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエチルチオ)-ニトロベンゾイソキサ  
 ザール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-シアノベンゾイソキサ  
 ザール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-ナフトイソキサゾール又は  
 その薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-ピリドイソキサゾール又は  
 その薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-クロロピリドイソキサ  
 ザール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエチルチオ)-クロロピリドイソキサ  
 ザール又はその薬理上許容される塩、

3-(2-アミノエトキシ)-メチルピリドイソキサ  
 ザール又はその薬理上許容される塩、或は  
 3-(2-アミノエトキシ)-トリフルオロメチルピリ  
 ドイソキサゾール又はその薬理上許容される塩である請  
 求項 1 のモノアミノキシダーゼ阻害剤。

【請求項 19】有効成分が、

3-(2-アミノエトキシ)-1, 2-ベンゾイソキサ  
 ザール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-5-フルオロ-1, 2-  
 ベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-5-フルオロ-4-メチ  
 ル-1, 2-ベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容  
 される塩、  
 3-(2-アミノエチルチオ)-5-フルオロ-1, 2-  
 ベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-5-クロロ-1, 2-ベ  
 ンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-5, 7-ジクロロ-1,  
 2-ベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される  
 塩、  
 3-(2-アミノエチルチオ)-5-クロロ-7-メチ  
 ル-1, 2-ベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容  
 される塩、  
 3-(2-アミノエチルチオ)-5-クロロ-1, 2-  
 ベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-6-クロロ-1, 2-ベ  
 ンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-7-クロロ-1, 2-ベ  
 ンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-7-クロロ-4-メチル  
 -1, 2-ベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容さ  
 れる塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-5-プロモ-1, 2-ベ  
 ンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-4-メチル-1, 2-ベ  
 ンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-5-メチル-1, 2-ベ  
 ンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエチルチオ)-5-メチル-1, 2-  
 ベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-6-メチル-1, 2-ベ  
 ンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-7-メチル-1, 2-ベ  
 ンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-5-メトキシ-1, 2-  
 ベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエチルチオ)-5-メトキシ-1, 2-  
 ベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、  
 3-(2-アミノエトキシ)-5-ジフルオロメトキシ  
 -1, 2-ベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容さ

れる塩、

3-(2-アミノエトキシ)-5-フルオロ-4-メチルチオ-1, 2-ベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3-(2-アミノエトキシ)-5-メトキシカルボニル-1, 2-ベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3-(2-アミノエトキシ)-4-トリフルオロメチル-1, 2-ベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3-(2-アミノエトキシ)-5-ニトロ-1, 2-ベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3-(2-アミノエチルチオ)-5-ニトロ-1, 2-ベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3-(2-アミノエトキシ)-4-シアノ-1, 2-ベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

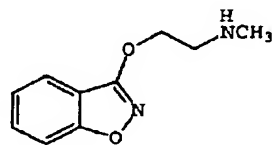
3-(2-アミノエトキシ)-4, 7-ジメチル-1, 2-ベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3-(2-アミノエトキシ)-4-フルオロ-5-メチル-1, 2-ベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3-(2-アミノエトキシ)-4-フルオロ-7-メチル-1, 2-ベンゾイソキサゾール又はその薬理上許容される塩、

3-(2-アミノエトキシ)ピリド[3, 2-d]イソキサゾール又はその薬理上許容される塩、或は3-(2-アミノエトキシ)-4-トリフルオロメチルピリド[3, 2-d]イソキサゾール又はその薬理上許容される塩である請求項1のモノアミンオキシダーゼ阻害剤。

【発明の詳細な説明】



(化合物A)

【0004】更に、ファーマコ・エディジョン・サイアンティフィカ、第23巻、1081頁(1968年)及び同第24巻、440頁(1969年) [Farmaco, Ed. Sci., 23, 1081(1968), ibid., 24, 440(1969).] には、化合物Bが、抗炎症作用、局所(浸潤)麻酔作用を有することが記載されている。しかしながら、化合物A及びBがモノアミンオキシダーゼ阻害作用を有することは、全く知られていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明者はすぐれたパーキンソン病治療薬等の開発を目指し、イソキサゾール

【0001】

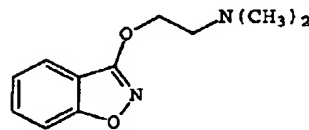
【発明の属する技術分野】本発明は、優れたB型モノアミンオキシダーゼ阻害作用及びA型モノアミンオキシダーゼ阻害作用(特にB型モノアミンオキシダーゼ阻害作用が優れている)を有し、パーキンソン病、うつ病、アルツハイマー病等の神経疾患(特にパーキンソン病)の治療作用又は予防作用を有するイソキサゾール誘導体及びイソキサゾール誘導体を有効成分とするモノアミンオキシダーゼ阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術】パーキンソン病は黒質線条体路のドパミン作動性神経の変性の結果、無動、筋硬直及び振戦をきたす慢性進行性疾患である。パーキンソン病の原因は、基底核の変性性、血管性、炎症性変化により、脳内、特に尾状核と被殻に於て神経伝達物質ドパミンの含量が低下することに起因することが知られている。治療薬としては減少した脳内、特に線条体のドパミンを補う目的でレボドパの投与が最も効果的で広く応用されている。しかし、レボドパの単独療法では副作用が大きいのが問題となっている。近年、ドパミンの分解酵素であるB型モノアミンオキシダーゼを阻害し、ドパミンの分解を抑制してパーキンソン病を治療する試みが活発になされており、B型モノアミンオキシダーゼ阻害剤としてのデプレニルが、臨床に提供されるようになってきている。ところで、日本特許公報昭47-6302号には、ベンゾイソキサゾール誘導体、例えば化合物A及びBが局所麻酔、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤、強壮剤及び一般に神経系に対する作用と共に心臓循環作用を有している鎮痙剤として使用できることが記載されている。

【0003】

【化2】



(化合物B)

誘導体の合成とその薬理作用について長年に亘り鋭意研究を行った結果、特異な構造を有するイソキサゾール誘導体が強力なB型モノアミンオキシダーゼ阻害作用及びA型モノアミンオキシダーゼ阻害作用(特にB型モノアミンオキシダーゼ阻害作用が強い)を有し、パーキンソン病、うつ病、アルツハイマー病等の神経疾患(特にパーキンソン病)に対する治療作用又は予防作用を有することを見だし、本発明を完成した。本発明は、優れたB型モノアミンオキシダーゼ阻害作用及びA型モノアミンオキシダーゼ阻害作用を有するイソキサゾール誘導体、その製法及びイソキサゾール誘導体を有効成分とす

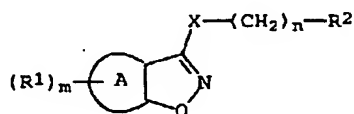
るモノアミンオキシダーゼ阻害剤を提供する。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明のイソキサゾール誘導体は、一般式 (I) を有する。

【0007】

【化3】



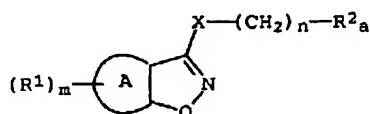
(I)

【0008】上記式中、 $R^1$  は、水素原子；ハロゲン原子； $C_1 - C_6$  アルキル基；ハロゲン若しくは  $C_1 - C_4$  アルコキシで置換された  $C_1 - C_4$  アルキル基； $C_1 - C_6$  アルコキシ基；ハロゲン  $C_1 - C_6$  アルコキシ基；水酸基； $C_1 - C_6$  アルキルチオ基；アミノ基；モノ  $C_1 - C_6$  アルキルアミノ基；ジ  $C_1 - C_6$  アルキルアミノ基； $C_1 - C_6$  アルカノイル基； $C_1 - C_6$  アルカノイルアミノ基； $C_1 - C_6$  アルカノイルオキシ基； $C_1 - C_6$  アルコキシカルボニル基；カルボキシ基；( $C_1 - C_6$  アルキルチオ) チオカルボニル基；カルバモイル基；モノ  $C_1 - C_6$  アルキルカルバモイル基；ジ  $C_1 - C_6$  アルキルカルバモイル基；ニトロ基；又はシアノ基を示し、 $R^2$  はアミノ基を示し、 $m$  は 1 乃至 3 の整数を示し、 $n$  は 1 乃至 6 の整数を示し、環 A はイソキサゾールと縮環したフェニル環又はイソキサゾールと縮環したナフチル環、或はイソキサゾールと縮環した、酸素、窒素及び硫黄原子からなるヘテロ原子群から選択される 1 乃至 2 個のヘテロ原子を含む 5 員乃至 6 員環の芳香族複素環を示し、X は酸素原子又は硫黄原子を示す。但し、 $m$  が 2 乃至 3 の整数を示す場合は、 $R^1$  は、同一又は異なる基を示す。

【0009】又、本発明のモノアミンオキシダーゼ阻害剤の有効成分は、一般式 (II) を有するイソキサゾール誘導体である。

【0010】

【化4】



(II)

【0011】上記式中、 $R^1$ 、 $m$ 、 $n$ 、環 A 及び X は前述したものと同意義を示し、 $R^{2a}$  はアミノ基；モノ  $C_1 - C_4$  アルキルアミノ基；ジ  $C_1 - C_4$  アルキルアミノ基；又は 1 個の窒素原子を含み、更に 1 個の窒素又は酸素原子を含んでもよい 5 員乃至 6 員の複素環基（但し、該基は窒素原子上で結合する。）を示す。

【0012】上記一般式 (I) 及び (II) の  $R^1$  の定義における「ハロゲン原子」とは、例えば、弗素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子であり得、好適には弗素原子、塩素原子又は臭素原子であり、更に好適には、弗素原子又は塩素原子である。

【0013】上記において  $R^1$  の定義における「 $C_1 - C_6$  アルキル基」は、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基又は 2-エチルブチル基のような炭素数 1 乃至 6 個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり得、好適には  $C_1 - C_4$  アルキル基であり、更に好適にはメチル基又はエチル基であり、特に好適にはメチル基である。

【0014】上記において  $R^1$  の定義における「ハロゲン若しくは  $C_1 - C_4$  アルコキシで置換された  $C_1 - C_4$  アルキル基」は、前記ハロゲン若しくは後記  $C_1 - C_4$  アルコキシが、前記  $C_1 - C_4$  アルキル基に結合した基を示し、ハロゲンがアルキル基に結合した基としては、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、3-ブromoプロピル基、4-フルオロブチル基又は 4-クロロブチル基であり得、アルコキシがアルキル基に結合した基としては、例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、ブトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、プロポキシエチル基、ブトキシエチル基、プロポキシプロピル基又はブトキシブチル基であり得、好適には、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、メトキシメチル基又はメトキシエチル基であり、更に好適には、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基又はメトキシメチル基であり、特に好適にはトリフルオロメチル基である。

【0015】上記において  $R^1$  の定義における「 $C_1 - C_6$  アルコキシ基」は、前記「 $C_1 - C_6$  アルキル基」が酸素原子に結合した基を示し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキ



シ基、イソブトキシ基、s-ブトキシ基、t-ブトキシ基、  
 ペントキシ基、イソペントキシ基、2-メチルブトキシ  
 基、ネオペントキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキ  
 シルオキシ基、4-メチルペントキシ基、3-メチルペ  
 ントキシ基、2-メチルペントキシ基、1-メチルペン  
 トキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメ  
 チルブトキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-  
 ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、  
 2, 3-ジメチルブトキシ基又は2-エチルブトキシ  
 基であり得、好適にはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ基であり、更  
 に好適にはメトキシ基又はエトキシ基であり、特に好適  
 にはメトキシ基である。

【0016】上記においてR<sup>1</sup>の定義における「ハロゲ  
 ノC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ基」は、前記ハロゲン原子が前  
 記C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ基に結合した基を示し、例え  
 ば、フルオロメトキシ基、クロロメトキシ基、ブロモメ  
 トキシ基、ヨードメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、  
 ジクロロメトキシ基、ジブロモメトキシ基、トリフルオ  
 ロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、1-フルオロエ  
 トキシ基、2-フルオロエトキシ基、2-クロロエトキ  
 シ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、2, 2,  
 2-トリクロロエトキシ基、3-フルオロプロポキシ  
 基、3-ブロモプロポキシ基、4-フルオロブトキシ  
 基、5-フルオロペントキシ基又は6-ヨードヘキシル  
 オキシ基であり得、好適にはフルオロメトキシ基、クロ  
 ロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、ジクロロメトキ  
 シ基、トリフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ  
 基、1-フルオロエトキシ基、2-フルオロエトキシ  
 基、2-クロロエトキシ基又は2, 2, 2-トリフルオ  
 ロエトキシ基であり、更に好適にはフルオロメトキシ  
 基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基又  
 は2, 2, 2-トリフルオロメトキシ基であり、特に好  
 適にはジフルオロメトキシ基である。

【0017】上記においてR<sup>1</sup>の定義における「C<sub>1</sub> -  
 C<sub>6</sub> アルキルチオ基」は、前記「C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル  
 基」が硫黄原子に結合した基を示し、例えばメチルチオ  
 基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ  
 基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、s-ブチルチオ  
 基、t-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチル  
 チオ基、2-メチルブチルチオ基、ネオペンチルチオ  
 基、1-エチルプロピルチオ基、ヘキシルチオ基、4-  
 メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、2-  
 メチルペンチルチオ基、1-メチルペンチルチオ基、  
 3, 3-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチ  
 ルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジ  
 メチルブチルチオ基、1, 3-ジメチルブチルチオ基、  
 2, 3-ジメチルブチルチオ基又は2-エチルブチルチ  
 オ基であり得、好適にはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルチオ基であ  
 り、更に好適にはメチルチオ基又はエチルチオ基であ  
 り、特に好適にはメチルチオ基である。

【0018】上記においてR<sup>1</sup>の定義における「モノC  
<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルアミノ基」とは、前記「C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アル  
 キル基」がアミノ基に結合した基を示し、例えばメチ  
 ルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソ  
 プロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ  
 基、s-ブチルアミノ基、t-ブチルアミノ基、ペンチ  
 ルアミノ基又はヘキシルアミノ基であり得、好適にはモ  
 ノC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルアミノ基であり、更に好適にはメ  
 チルアミノ基又はエチルアミノ基であり、特に好適には  
 メチルアミノ基である。

【0019】上記においてR<sup>1</sup>の定義における「ジC<sub>1</sub> -  
 C<sub>6</sub> アルキルアミノ基」は、例えば、ジメチルアミノ  
 基、エチルメチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、  
 イソプロピルメチルアミノ基、ブチルメチルアミノ基、  
 イソブチルメチルアミノ基、s-ブチルメチルアミノ  
 基、t-ブチルメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エ  
 チルプロピルアミノ基、エチルイソブチルアミノ基、ジ  
 プロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジペンチルアミ  
 ノ基又はジヘキシルアミノ基であり得、好適にはジC<sub>1</sub> -  
 C<sub>4</sub> アルキルアミノ基であり、更に好適にはジメチル  
 アミノ基又はジエチルアミノ基であり、特に好適にはジ  
 メチルアミノ基である。

【0020】上記においてR<sup>1</sup>の定義における「C<sub>1</sub> -  
 C<sub>6</sub> アルカノイル基」は、例えば、ホルミル基、アセチ  
 ル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、  
 ペンタノイル基、ピバロイル基、バレリル基又はイソバ  
 レリル基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖の  
 アルカノイル基であり得、好適にはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルカノ  
 イル基であり、更に好適にはホルミル基又はアセチル基  
 である。

【0021】上記においてR<sup>1</sup>の定義における「C<sub>1</sub> -  
 C<sub>6</sub> アルカノイルアミノ基」は、例えばホルミルアミノ  
 基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリ  
 ルアミノ基、イソブチリルアミノ基、ペンタノイルアミ  
 ノ基、ピバロイルアミノ基、バレリルアミノ基又はイソ  
 バレリルアミノ基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は  
 分枝鎖のアルカノイルアミノ基であり得、好適にはC<sub>1</sub> -  
 C<sub>4</sub> アルカノイルアミノ基であり、更に好適にはホル  
 ミルアミノ基又はアセチルアミノ基である。

【0022】上記においてR<sup>1</sup>の定義における「C<sub>1</sub> -  
 C<sub>6</sub> アルカノイルオキシ基」は、例えばホルミルオキシ  
 基、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリ  
 ルオキシ基、イソブチリルオキシ基、ペンタノイルオキ  
 シ基、ピバロイルオキシ基、バレリルオキシ基又はイソ  
 バレリルオキシ基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は  
 分枝鎖のアルカノイルオキシ基であり得、好適にはC<sub>1</sub> -  
 C<sub>4</sub> アルカノイルオキシ基であり、更に好適にはホル  
 ミルオキシ基又はアセチルオキシ基である。

【0023】上記においてR<sup>1</sup>の定義における「C<sub>1</sub> -  
 C<sub>6</sub> アルコシカルボニル基」は、例えばメトシカル

ボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、s-ブトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、ペントキシカルボニル基又はヘキシルオキシカルボニル基であり得、好適にはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル基であり、更に好適にはメトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基であり、特に好適にはメトキシカルボニル基である。

【0024】上記においてR<sup>1</sup>の定義における「(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ)チオカルボニル基」は、例えば(メチルチオ)チオカルボニル基、(エチルチオ)チオカルボニル基、(プロピルチオ)チオカルボニル基、(イソプロピルチオ)チオカルボニル基、(ブチルチオ)チオカルボニル基、(イソブチルチオ)チオカルボニル基、(s-ブチルチオ)チオカルボニル基、(t-ブチルチオ)チオカルボニル基、(ペンチルチオ)チオカルボニル基又は(ヘキシルチオ)チオカルボニル基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルチオ基が結合したチオカルボニル基であり得、好適には(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルチオ)チオカルボニル基であり、更に好適には(メチルチオ)チオカルボニル基又は(エチルチオ)チオカルボニル基であり、特に好適には(メチルチオ)チオカルボニル基である。

【0025】上記においてR<sup>1</sup>の定義における「モノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルバモイル基」は、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、イソブチルカルバモイル基、s-ブチルカルバモイル基、t-ブチルカルバモイル基、ペンチルカルバモイル基又はヘキシルカルバモイル基であり得、好適にはモノC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルカルバモイル基であり、更に好適にはメチルカルバモイル基又はエチルカルバモイル基である。

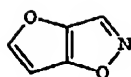
【0026】上記においてR<sup>1</sup>の定義における「ジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルバモイル基」は、例えばジメチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基、ジブチルカルバモイル基、ジイソブチルカルバモイル基、ジ-s-ブチルカルバモイル基、ジ-t-ブチルカルバモイル基、ジペンチルカルバモイル基又はジヘキシルカルバモイル基であり得、好適にはジC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルカルバモイル基であり、更に好適にはジメチルカルバモイル基又はジエチルカルバモイル基であり、特に好適にはジメチルカルバモイル基である。

【0027】上記において環Aの定義における「イソキサゾールと縮環した、酸素、窒素及び硫黄原子からなるヘテロ原子群から選択される1乃至2個のヘテロ原子を含む5員乃至6員環の芳香族複素環」は、例えば、フリル環、チエニル環、ピロリル環、イミダゾリル環、ピラゾリル環、チアゾリル環、イソチアゾリル環、オキサゾリル環、イソキサゾリル環、ピリジル環、ピラジニル環、ピリミジニル環又はピリダジニル環であり得、好適には、フリル環、チエニル環又はピリジル環であり、更に好適には、ピリジル環である。

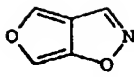
【0028】又、フリル環、チエニル環又はピリジル環と縮合した、イソキサゾール化合物は、例えば下記の構造式(I I I)乃至(X I I)を有する化合物であり、好適には構造式(I I I)、(I V)、(I X)、(X)、(X I)又は(X I I)を有する化合物であり、更に好適には構造式(I X)、(X)、(X I)又は(X I I)を有する化合物であり、より更に好適には構造式(I X)又は(X I I)を有する化合物であり、特に好適には構造式(X I I)を有する化合物である。

【0029】

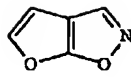
【化5】



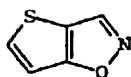
(III)



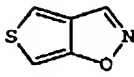
(IV)



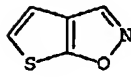
(V)



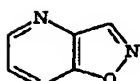
(VI)



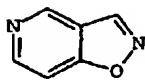
(VII)



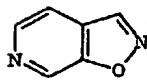
(VIII)



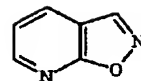
(IX)



(X)



(XI)



(XII)

【0030】上記において $R^{2a}$ の定義における「モノC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルアミノ基」は、前述の $R^1$ における定義と同意義であり、好適にはメチルアミノ基である。

【0031】上記において $R^{2a}$ の定義における「ジC<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルアミノ基」は、前述の $R^1$ における定義と同意義であり、好適にはジメチルアミノ基である。

【0032】上記において $R^{2a}$ の定義における「1個の窒素原子を含み、更に1個の窒素又は酸素原子を含んでもよい5員乃至6員の複素環基（但し、該基は窒素原子上で結合する。）」とは、例えばピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基又はモルホリニル基であり得、好適にはピペリジニル基又はモルホリニル基である。

【0033】本発明の化合物(1)及び(11)において、 $R^1$ がアミノ基又はアルキルアミノ基等の塩基性基である場合には、常法に従って酸と処理することにより、それぞれ相当する薬理上許容される塩にすることができる。例えば、化合物(1)又は(11)を溶剤中（例えばエーテル類、特にジオキサン）、相当する酸と室温で5分乃至30分間処理し、析出した結晶を濾取するか又は減圧下で溶剤を留去することにより得ることができる。そのような塩としては塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩又は燐酸塩等の鉱酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩又はp-トルエンスルホン酸塩のようなスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩又はマレイン酸塩等のカルボン酸塩；又はグルタミン酸塩若しくはアスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。又、本発明の化合物(1)

及び(11)において、 $R^1$ が水酸基又はカルボキシ基等の酸性基である場合には、常法に従って塩基で処理することにより、それぞれ相当する薬理上許容される塩にすることができる。例えば、化合物(1)又は(11)を溶剤中（例えばエーテル類、特にエーテル又はテトラヒドロフラン）、相当する塩基と室温で5分乃至30分間処理し、析出した結晶を濾取するか又は減圧下で溶剤を留去することにより得ることができる。そのような塩としてはナトリウム塩又はカリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩又はマグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩或はグアニジン、トリエチルアミン又はジシクロヘキシルアミン等の有機塩基塩を挙げることができる。

【0034】又、本発明の化合物(1)又は(11)或はそれらの塩は、大気中に放置したり、又は、再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水を含む化合物塩も本発明に包含される。

【0035】本発明の化合物(1)又は(11)或はそれらの塩は、分子内に不斉炭素を有する場合があり、各々が、R配位、S配位である立体異性体が存在する場合があるが、その各々、或はそれらの任意の割合の混合物のいずれも本発明に包含される。

【0036】本発明の化合物(1)において、好適な化合物としては、(1)  $R^1$ が、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルコキシ基、フルオロメトキシ基、クロロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、ジクロロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、1-フルオロエトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2

ークロロエトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、水酸基、 $C_1 - C_4$  アルキルチオ基、アミノ基、モノ $C_1 - C_4$  アルキルアミノ基、ジ $C_1 - C_4$  アルキルアミノ基、ホルミル基、アセチル基、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、 $C_1 - C_4$  アルカノイルオキシ基、 $C_1 - C_4$  アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、(メチルチオ)チオカルボニル基、(エチルチオ)チオカルボニル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、ニトロ基又はシアノ基である化合物、(2)  $R^1$  が、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 - C_4$  アルキル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、 $C_1 - C_4$  アルコキシ基、ジフルオロメトキシ基、水酸基、 $C_1 - C_4$  アルキルチオ基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ホルミル基、アセチル基、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、 $C_1 - C_4$  アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、ニトロ基又はシアノ基である化合物、

(3)  $R^1$  が、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、ジフルオロメトキシ基、水酸基、メチルチオ基、エチルチオ基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、ニトロ基又はシアノ基である化合物、(4)  $R^1$  が、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、メトキシ基、メチルチオ基、ジフルオロメトキシ基、メトキシカルボニル基、ニトロ基又はシアノ基である化合物、(5)  $m$  が 2 である化合物、(6)  $m$  が 1 である化合物、(7)  $n$  が 2 乃至 4 である化合物、(8)  $n$  が 2 である化合物、(9) 環 A がフェニル環、ナフチル環、フリル環、チエニル環、ピロリル環、イミダゾリル環、ピラゾリル環、チアゾリル環、イソチアゾリル環、オキサゾリル環、イソキサゾリル環、ピリジル環、ピラジニル環、ピリミジニル環又はピリダジニル環である化合物、(10) 環 A がフェニル環、ナフチル環又はピリジル環である化合物、(11) 環 A がフェニル環又はピリジル環である化合物、(12) 環 A がフェニル環である化合物、(13)  $X$  が酸素原子である化合物、(14) 3- (2-アミノエトキシ) ベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエチルチオ) ベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -フルオロベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエチルチオ) -フルオロベンゾイソキサゾール、3- (2-

アミノエトキシ) -フルオロ-メチルベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエチルチオ) -フルオロ-メチルベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -フルオロ-メチルチオベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -フルオロ-メトキシカルボニルベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -フルオロ-カルバモイルベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -フルオロ-シアノベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエチルチオ) -フルオロ-シアノベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -クロロベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエチルチオ) -クロロベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -ジクロロベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエチルチオ) -ジクロロベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -クロロ-メチルベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエチルチオ) -クロロ-メチルベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -クロロ-カルバモイルベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -クロロ-シアノベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエチルチオ) -クロロ-シアノベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -ジクロロ-メチルベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -ブromoベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -ブromo-メチルベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -メチルベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエチルチオ) -メチルベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -ジメチルベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -メチル-メトキシベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -メチル-メチルチオベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -メチル-メトキシカルボニルベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -メチル-カルバモイルベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -メチル-シアノベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -トリフルオロメチルベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -メトキシベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエチルチオ) -メトキシベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -ジフルオロメトキシベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -ヒドロキシベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -アミノベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエチルチオ) -アミノベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -メチルアミノベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -ジメチルアミノベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -アセチルオキシベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -カルボキシベンゾイソキサゾール、3- (2-アミノエトキシ) -メトキシカルボニルベンゾイソキサゾール、3-

(2-アミノエトキシ)-カルバモイルベンゾイソキサ  
ゾール、3-(2-アミノエトキシ)-ニトロベンゾイ

ルチオ基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ  
基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ホルミル